Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus
Direktor: Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier

VERGLEICHENDE EPICUTAN-, INTRACUTAN- UND SKARIFIKATIONSTESTUNGEN BEI EKZEMATIKERN MIT CHROM-, NICKEL- UND ANAESTHESIN-KONTAKT-ALLERGIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

1965

vorgelegt von
Renate Koch geb. Tost
aus Berlin

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Freien Universität Berlin im Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhaus

Direktor: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Vergleichende Epicutan-, Intracutan- und Skarifikationstestungen bei Ekzematikern mit Chrom-,Nickel- und Anaesthesin-Kontakt-Allergie

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Renate Koch geb. Tost
aus Berlin

Dekan: Professor Dr.med. Wilhelm M a ß h o f f

Referent: Professor Dr.med. Hans Wolfgang S p i e r

Korreferent: Professor Dr.med. Werner T h i e s

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 14. DEZ. 1965

Inhaltsübersicht

	Seite
A. Einleitung	
I. Zur Pathogenese des Kontaktekzems	5
II. Chrom- und Nickel-Kontaktekzem	9
III. Klinische Ergebnisse der Intrakutantestungen beim Ekzem	13
B. Eigene Untersuchungen	
I. Methodik	
1. Chromat-, Chromi-und Nickel-Testungen	18
a) Epikutantest	18
b) Intrakutantest	19
c) Intrakutane Kombinationstests	20
2. Skarifikationstests	21
II. Ergebnisse	
1. Chrom- und Nickeltestungen	22
Anhang: Metallsalz-Testungen bei konstitutioneller Neurodermitis	24
2. Skarifikationstests	24
3. Korrelation der Reaktionsausfälle untereinander	25
C. Diskussion	
I. Epi-und intrakutane Chrom- und Nickeltestungen	28
II. Skarifikationstests	35
D. Zusammenfassung	37
Abbildungen und Tabellen	39
Literatur	44
Lebenslauf	

A. EINLEITUNG

In dem dermatologischen Patientengut stellen Ekzematiker etwa 2o-25 % aller Hautkranken (MIESCHER (1) 1962). Das Ekzem ist damit die häufigste Hautkrankheit.Für das in der ärztlichen Praxis so oft vorkommende allergische Kontaktekzem (all.K.E.) (etwa 3o- 35% rel.) ist der Epikutantest ,auch Läppchentest genannt,Methode der Wahl zur Erkennung des Ekzemallergens.Seine Einführung als systematisch angewendetes Hilfsmittel in der Dermatologie darf JADASSOHN sowie BLOCH (191o) (2) zugeschrieben werden.In den letzten Jahren wurde nun wiederholt auf die Bedeutung auch der Intrakutantests für die klinische Diagnostik wie für die pathogenetische Deutung einiger bestimmter all. K.E.,insbesondere des Chrom- bzw. Nickel-K.E. hingewiesen.Die Beiträge der betreffenden Autoren bilden den Ausgangspunkt der hier vorgelegten Untersuchungen.

Zunächst soll (I) der heutige Stand unserer Auffassungen betreffs Pathogenese des all. K.E. angedeutet werden.Im Abschnitt (II) wird näher auf das Chromat- und Nickelekzem eingegangen.Einer kurzen Darstellung der Ergebnisse der Intrakutan-(und Skarifikations-)Tests beim all.K.E. unter allgemeinen und speziellen Gesichtspunkten(III) folgt die Beschreibung der eigenen Untersuchungen,ihrer Ergebnisse sowie,in der Diskussion,deren Deutung.

I. Zur Pathogenese des Kontaktekzems

Sieht man vesikulöse Eruptionen als Kriterium des E. an, so steht die Epidermis beim Ekzemgeschehen im Vordergrund. Wenn auch bei milderen Formen bzw. im Anfangsstadium makroskopisch die charakteristische Spongiose(GANS und STEIGLEDER (3),MIESCHER (4) u.a.) nicht wahrnehmbar ist,so sind Epidermisalterationen bei vesiculösen,vesiculös-papulösen Eruptionen wie auch im sog. Status punctosus oder gar beim Eczema madidans recht sinnfällig.Andererseits ist die oft weithin sichtbare Rötung ein Zeichen,daß die Gefäße im Sinne einer entzündlichen Hyperämie mitbeteiligt sind.Wo sich

aber exsudative Prozesse abspielen,wie bei heftigeren Ekzemen an Bläschen bzw. am Nässen zu erkennen, wird der obere Teil des Coriums (= pars papillaris) ebenfalls in Mitleidenschaft gezogen sein.Epidermis und cutan-vasculäres System sind demnach in der Regel zusammen beim K.E. betroffen.

Die K.E.-Reaktion wird,wie die Tuberkulin(TBK-) Reaktion, als Vertreter der sog. Spätreaktionen aufgefasst,da beide Reaktionen 24-48 Stunden Zeit brauchen,bis sie ihren Höhepunkt erreicht haben.Da dies bei der TBK-Reaktion auch bei intracutaner Applikation des TBK gilt,ist die scheinbar naheliegende Erklärung,daß beim Ekzem die Durchwanderung des exogenen Ekzemallergens durch die Hornschicht Zeit braucht,nicht stichhaltig.
Hinsichtlich der Pathogenese des Kontaktekzems gelten zur Zeit folgende Vorstellungen:

1. Sensibilisierung:
a) Bei der Durchwanderung der Epidermis konjugiert sich nach allgemeiner Annahme das Ekzem-Hapten mit Epithelbestandteilen zum(z.Zt. noch völlig hypothetischen) Vollantigen.Abtransport erfolgt,zumindest teilweise,auf den Wegen des Lymphsystems,wie z.B. für Chrom durch Isotopenstudien nachgewiesen werden konnte(5),(6).Nach unterschiedlicher Inkubationszeit ist die als solche klinisch stumme Sensibilisierung auf dem ganzen Integument nachweisbar,was im Hinblick auf den allgemeinen Reaktionsmechanismus der Spätreaktivität auch zu erwarten ist.

b)Nach den grundlegenden Parabiose- und Transplantationsstudien an eineiigen Zwillingen von HAXTHAUSEN (7),bestätigen die Versuche von FREY und WENK (8) die schon vorher diskutierte Annahme,daß Lymphozyten für die Ausbreitung wie für die Sensibilisierung ausschlaggebend sind.So verhinderte eine vorhergehende Exstirpation der Lymphknoten bei den Versuchen der genannten Autoren die Ausbildung einer ceteris paribus nachweisbaren Sensibilisierung.Auch

nach MIESCHER (9) sind die Lymphozyten als Träger des Spezifitätsprinzips anzusehen,wobei nicht der aus dem Blut isolierte,d.h. circulierende Lymphozyt,sondern das System der Lymphknoten den Ausgangspunkt für die allgemeine Sensibilisierung bildet.

c)Vor kurzer Zeit(1957) ist es EPSTEIN und KLIGMAN (1o) gelungen,die verzögerte Kontaktekzem-Überempfindlichkeit, (Rhus-toxicodendron-Gift= Pentadecylcatechol; 2,4-Dinitrochlorbenzol,p-Nitrosodimethylanilin),passiv mit isolierten,gewaschenen Leukozyten beim Menschen zu übertragen, nachdem die passive Übertragbarkeit im Tierversuch bereits vorher gesichert war,z.B. (11),(12).Allerdings wurden nur ganz vereinzelt histologische Untersuchungen der Reaktionen durchgeführt.Verifizierung auch der histologisch als Ekzem anzusehenden passiven Übertragung (13).

Da bei einer Allergie des verzögerten Reaktionstyps sich die gebildeten Antikörper an weiße Rundzellen("Lymphozyten")gebunden finden - im Gegensatz zu den humoralständigen Antikörpern der urtikariellen Reaktion vom Soforttyp - ist es nicht möglich,sie im Blutserum nachzuweisen.Wenn mittels des PRAUSNITZ-KÜSTER-TESTS ausnahmsweise eine "Ekzem" -Allergie übertragen werden kann,wie z.B. GROTEMEYER (14)bei einem Lorbeer-Ekzem feststellte,handelt es sich offenbar um den Nachweis einer simultanen Sensibilisierung vom urtikariellen Typ.Man nimmt allgemein an,daß nicht etwa Plasmazellen als Produzenten der Antikörper anzusehen sind (15).Offenbar agieren die peripheren Lymphozyten nur als Vehikel,die die in lymphatischen Geweben nach Zustrom der hypothetischen "Vollantigene" produzierten Antikörper zur Haut zu bringen.

2.Auslösung:
Bei der Auslösung eines K.E.,das bei einer aktiven(wie experimentell passiven)Sensibilisierung grundsätzlich ein Zweitgeschehen ist,trifft das Hapten nach Durchwanderung der Epidermis,und Konjugierung in derselben,(und nach Durchwanderung der Capillarwandung und/oder in deren Umgebung),auf Antikörper tragende Lymphozyten.Diese "AgAKR"

führt offenbar zu einem Schaden im Gefäß-Epithelbereich, jedenfalls kommt es zu einer immer stärker werdenden Auswanderung von Rundzellen aus dem strömenden Blut, wie an der lymphozytären Infiltration im histologischen Schnitt leicht festzustellen ist. Ungeklärt ist allerdings die Frage, inwieweit durch die pathogene AgAKR auch das perivasculäre Mesenchym zur Ausbildung von Rundzellen angeregt wird. Der mit Exsudation verbundene Gefäßschaden führt nach Auflockerung der Basalmembran (CHARPY)(16) zu einer(supra) basalen Flüssigkeitsansammlung im unteren Epithel, die über die Spongiöse(UNNA) (17)zu den charakteristischen Ekzembläschen führt. Dieses steht, wie MIESCHER aufgrund der Histologie seiner K.E.-Teststudien folgert, zunächst suprabasal, ein Befund, nach welchem das "Primordial-Bläschen" von CIVATTE (18), bereits höher, subcorneal, gelegen, nicht als primäre Bläschenformation beim K.E. aufzufassen ist.

Ob das cutan-vasculäre oder das epidermisständige Geschehen primär ist, ist zur Zeit wohl noch unklar. Sollte letzteres zutreffen, so wäre die Annahme sekundär epithelständig gewordener Antikörper naheliegend, jedoch liegen genügend Beweise für die Lymphozytenständigkeit der K.E.-Antikörper vor, nicht jedoch für deren sekundäre Epithelständigkeit.

In Anlehnung an RICKER, HOMUTH, KALBFLEISCH und KREIBICH betonte HALTER(19) bei der ekzematösen Sensibilisierung u.a. die Bedeutung einer nicht allergie-spezifischen, lokalen, d.h. regionär-dispositionellen Erregbarkeitssteigerung des Strombahnnervensystems für die individuelle bzw. effektive Ekzemmanifestation.

Wie sich aus der eben kurz angedeuteten Pathogenese des K.E. ergibt, ist der EPikutantest nichts weiter als ein bewußt ausgelöstes, durch Kleinheit der Kontaktfläche und Wahl einer geeigneten Allergenkonzentration beherrschbares, d.h. dem Patienten zuzumutendes, echtes Kontaktekzem, das auch makroskopisch die Stadien des genuinen Ekzems zei-

gen kann.Als Faktoren der Reaktionsstärke können angenommen werden:

Konzentration des Allergens

Vehikel-und Allergendurchgängigkeit der Epidermis,insbesondere der Hornschicht

Sensibilisierungsstärke als solche,die ihrerseits zurückgeführt werden kann a)auf eine verschieden starke Beladung der einzelnen blutständigen Lymphozyten oder b)auf eine variable Quote Antikörper tragender Lymphozyten gegenüber indifferenten Lymphozyten.

Abgesehen hiervon sind auch Vasomotorenerregbarkeit und andere,für den Mechanismus der allergischen Reaktivität als solche nicht spezifischen Momente von Bedeutung.Diese können sogar für die Manifestation oder Nichtmanifestation ausschlaggebend werden,wenn z.B. die Hornschichtschranke von einer Allergenmenge durchsetzt wird,die gerade eine Schwellenkonzentration der K.E.-Reaktion darstellt.

3.Intracutan-(und Skarifikations-)Testungen bei Kontaktekzem:
Wie Tuberkulin(Trichophytin) im Rahmen der Tuberkulose-(Mykose-)Diagnostik intracutan injiziert wird,aber auch in der Moro-Probe (TBK) epikutan getestet werden kann,so ist es umgekehrt möglich,bei vorhandener akzematöser Sensibilisierung Hautreaktionen nicht nur durch Epikutan-Tests, sondern auch durch intracutane Injektionen auszulösen.

Der Skarifikationstest steht gewissermaßen zwischen dem Epikutan-und dem Intrakutantest,da die Kontinuität der Epidermis durchtrennt wird,d.h. das Ekzematogen leicht in das Corium eindringen kann,sich andererseits aber auch mit Bestandteilen der Epidermis auseinandersetzen kann.Der Skarifikationstest gilt (bei urtikarieller Allergie!)als etwa loomal unempfindlicher als der Intrakutantest(2o),(58).

II. Chrom- und Nickel-Kontaktekzeme

Die beiden metallischen Ekzematogene Cr und Ni spielen in der Ekzem-Praxis eine bedeutende Rolle.Sie sind in den letzten Jahren häufig Gegenstand wissenschaftlicher Unter-

suchungen und klinischer Berichte gewesen,die hier nicht ausführlich referiert werden können.Eine Übersicht gibt z.B. BURCKHARDT(1962)(21).

1.Chrom: Das Element Chrom kann in mannigfachen Verbindungstypen 2-6-wertig auftreten,jedoch spielen lediglich 3-wertiges Chrom (Cr_3) und 6-wertiges Chrom,d.h. das Chromat-Anion (Cr_6) praktisch eine Rolle.Hinsichtlich letzterem bestehen weder chemisch noch für die Allergiepraxis bedeutsame Unterschiede zwischen Chromaten,Bichromaten,Trichromaten usw.;nach REMY (22) hängt die Zahl der 6-wertigen Cr-Atome im Anion lediglich vom pH ab.Eine solche pH-Abhängigkeit besteht andererseits auch hinsichtlich der größeren Beständigkeit von Cr_3 oder Cr_6 insofern,als in stärker alkalischen Lösungen(bei Luftkontakt)das Cr_6 als beständiger gelten kann,während in sauren Lösungen eindeutig das Cr_3 die bevorzugte Wertigkeitsstufe des Chrom darstellt.Da ja bei einer stattgefundenen Sensibilisierung schon Spuren des Allergens genügen,um eine Reaktion auszulösen, spielt die zuletzt angeführte Tatsache oft eine bedeutende Rolle. Zum Beispiel bei der bisher verschieden beantworteten Frage,ob das Cr_3 überhaupt als Allergen fungieren kann,ist von Fall zu Fall zu prüfen,ob bei einer scheinbaren Cr_3-Allergie Verunreinigung der Cr_3-Kontaktsubstanzen durch ursprünglich schon vorhandene Chromatspuren vorliegt.Möglich wäre auch die Umwandlung von Chromi-Verbindungen an der Hautoberfläche,insbesondere unter UV-Einfluß,trotz des leicht sauren Milieus -wahrscheinlich über einen peroxydierten Talgbestandteil,dem sog. Squalen-Diperoxyd -in, wenn auch kleinen,so doch genügenden Mengen,zu dem eigentlichen Allergen Cr_6.Letzteres ist nach den Untersuchungen von SPIER,NATZEL und PASCHER(23) möglich.Es sind aber aus der Literatur Beobachtungen bekannt,die dafür sprechen,daß tatsächlich das Cr_3 als solches doch als Allergen auftreten kann,wenn auch BOCKENDAHL (24) mit seinen Beobachtungen von gehäuft allergischen Reaktionen auf Cr_3 -haltige Kleiderstoffe ziemlich allein dasteht.(Weiteres siehe unter Diskussion).

Die Bedeutung der Wasserstoffionenkonzentration für die Beständigkeit der genannten Valenzstufen des Chroms erklärt

sich eindeutig aus der Tatsache,daß wohl über die Hälfte aller von verschiedenen Seiten geprüften Zemente Chromat zwischen etwa < 1 und 5 mg% enthalten (Übersicht BURCKHARDT 1962).Bedenkt man,daß beim Brennen von Zement Temperaturen um 1000°C auftreten,so erscheint diese Tatsache auffallend;es ist aber aus der allgemeinen Chemie des Chroms bekannt,daß im alkalischen Medium,wie es ja im Zement vorliegt,Chromat auch in diesen Temperaturgebieten, jedenfalls bei Luftkontakt,beständiger ist als das Cr_3.

Hinsichtlich des analytischen Nachweises sei erwähnt,daß die Diphenylcarbasid-Reaktion hoch empfindlich und genügend spezifisch für Cr_6 ist;Cr_3-Verbindungen müssen erst aufoxydiert werden.In Zementausschüttelungen ist diese genannte Reaktion,soweit die Zemente überhaupt Chrom enthalten,direkt positiv.Der niedrige Gehalt an potentem Allergen-Chromat läßt die beruflich mit Zement umgehenden Personen dementsprechend erst nach einer langen Latenz,(nach MIESCHER, AMREIN und LEDER (25)im Durchschnitt nach ca. 11 1/2 Jahren),manifest werden.

Eine einmal erworbene Chromatallergie erlischt,wie ja die meisten Spätreaktivitäten,wohl nicht oder erst nach vielen Jahren.Jedenfalls kann in praxi nicht damit gerechnet werden.

Hinsichtlich der weitschichtigen Verbreitung von Chromverbindungen,sei es als wichtiger Bestandteil in Arbeitsstoffen,sei es als technologisch uninteressanter,aber für den Chromatekzem-Patienten entscheidend wichtiger Spureninhaltsstoff,muß auf die genannte Übersichtsliteratur verwiesen werden(21),(23),(26),(27).Als Beleg für die praktische Bedeutung der Cr_6 -Allergie auch in einem nicht als Industrieland anzusehendem Staat (Dänemark)sei BONNEVIE als Beispiel zitiert.Dieser Autor fand bei 5,5% von 1285 Ekzempatienten Chromatallergie,(Nickel bei 5,2% der Patienten),somit steht bei BONNEVIE die Chromatallergie nach einer solchen gegen Terpentinderivate,Primeln,Quecksilber,Perubalsam an ca. der 6.Stelle.Naturgemäß braucht ein positiver Chromattest nicht ohne weiteres relevant für das zum Testen führende Ekzem zu sein.Stumme und zufällige Sensibilisierungen ohne klinische Signifikanz sollen z.B. nach intensivem, aber kurzfristigem Umgang mit Zement zu beobachten sein, (z.B. Eigenhausbau in der R-Mark-Zeit usw. ...).

2.Nickel: Nickel kann ebenfalls in mehreren Wertigkeitsstufen auftreten,jedoch spielen nur die Salze des 2-wertigen Nickel-Kations eine Rolle.Dem Dermatologen ist allgemein bekannt,daß nicht nur Exposition gegenüber Nickelsal-

zen,sondern auch Umgang mit Nickelmünzen,oder aber auch z.B. der Kontakt mit nickelhaltigen Strumpfhaltern usw., d.h. der Kontakt mit metallischem Nickel,zumindest auslösen,wahrscheinlich aber zu sensibilisieren vermag.Daß Nickel als Metall nicht reagieren kann,ist anzunehmen.Daß metallisches Nickel in kleinen Mengen an der Hautoberfläche in Lösung gehen kann,betonen andererseits CALNAN (28), SAMITZ und POMERANTZ (29).Im übrigen löst sich fein verteiltes Nickel bei Luftzutritt unter physiologischen Bedingungen im sogenannten Wasserlöslichen der Hornschicht. (3o).

Auswahl aus der Chromat- und Nickelkontaktekzem-Literatur einiger Jahre:

a) Chromat:

Anteil der Cr-Dermatosen in der Gesamtheit der Cr-Berufskrankheiten(54,7%) (BUESS).
Nur dermale Sensibilisierung beim Meerschweinchen nachgewiesen (HUNZIKER)
Häufigkeit positiver L.T. bei mit Chromsalzen in Berührung kommenden Personen(95%) (JAEGER)
Arbeitsunfähigkeit bei Chromatekzematikern(bis zu 1 Jahr) (PIRILÄ und KILPIÖ)
Fakultative Toxicität der Cr_6 -L.T. (BETT)
Chromat und Neurodermitis professionalis (BEHRBOHM)
Kreuzsensibilisierungen Kobalt,Nickel,Chrom(HILT;ZINA und BONU)
Affinität des Cr_6 zum Kollagen (MAYER und JACONIA)
Inaktivierung des Cr_6 durch Ascorbinsäure;Glutathion(RAYKA und VINCE;SAMITZ)
Nachweis von Cr_6 im Schweiß;keine Cr_3-Wirkung(SAMITZ und GROSS)
pH der Bichromate ohne Einfluss auf Reaktionen;Cr_3 reagiert schwächer(CHARPY,CALAS,PRIVAT und BOURHIS)
Als Stabilisator im EAU de JAVELLE (HILT;PETERKIN)
Alkal. Holzasche enthält Cr_3,kein allergenes Chromat(FREGERT)
Bohröl und Bohrwässer(HOLZ;MAPPES und WEIDMANN)
Holzschutzmittel (BEHRBOHM;SPIER)
Leder und Gerbstoffe(Chrom-Protein-Komplex)(BETT;BEHRBOHM)
Spuren-Cr in Waschmitteln(KRÖPPLI und SCHUPPLI;KRÜGER und DORN)
Cr-KOntaktallergie bei Eternit-Arbeitern(DARABOS und FÜLÖP)
Zementekzem(DARABOS u. FÜLÖP;MENEGHINI u.GIANOTTI;ZINA; SPIER u.NATZEL;WERKER;DARABOS u.MOHOS;AMREIN u.MIESCHER; HILT;JUNG;PIRILÄ;MUSSO,HUNZIKER,MAGGIORA)

b) Nickel:

Inkubationszeit (HUNZIKER und MUSSO)
Hinweis auf Vorhandensein freier Antikörper(WENDLBERGER)
Neurodermitis durch NIckel (CALNAN;PAURICI)
Zunahme der Erkrankungen parallel zur Einfuhrsteigerung; 1955 Anteil des Nickel an allen Überempfindlichkeiten 12,9% (MARCUSSEN)

Von 198 Pat. nach 2-17 Jahren nur 4 Pat.desensibilisiert (FISHER und SHAPIRO)
Keine Sensibilisierung bei Meerschweinchen(JADASSOHN;HUNZIKER)
Sensibilisierung durch Kontakt mit metall.Nickel(CALNAN; FISHER u.SHAPIRO;MUSSO u.HUNZIKER;SCHWENKE)
Dermale und epidermale Ekzemreaktion(EPSTEIN;JADASSOHN)
Experimentelle Nickeldermatitis bei Mäusen(WALTHARD;MILBRADT)
L.-Testausfall bei lokal. Nickel-K.E. auf ekzematös veränderter Seite(STEWART und CORMIAN)
Erhöhtes Eindringungsvermögen der Cr-u.Ni-ionen bei Lösung der Substanz in Laurylsulfat(KVORNING und SVENDSEN)
Beweis des Schweißeffektes auf Nickelresorption(SAMITZ und POMERANTZ;CALNAN)
Beeinflussung der Reaktion durch Na-diäthyldithiocarbamat und Dimethylglyoxim(SAMITZ und POMERANTZ)
Affinität des Nickel zum Keratin(WELLS)
Elektrophoreseversuche,Keratin-Nickelsulfatverbindung bei pH 8-11,teilweise bei pH 6-8 (MAGNUS)
Galvaniseure;Nickelekzem anerkannte Berufskrankheit auch in Frankreich(CHAUMONT und HIMMELSBACH)

III. Klinische Ergebnisse der Intrakutantestungen beim Ekzem

1. Ergebnisse:BLUMENTAL und JAFFÉ (1933) fanden bei vergleichenden Intracutan(I.T.)- und Epicutan(E.T.)-Testungen bei Anwendung jeweils gleicher Konzentration von Quecksilberbichlorid, Pantocain,Primel(Preßsaft) und Paraphenylendiamin wesentlich stärkere Reaktionsausfälle bei den E.T. als bei den I.T.Bei Verdünnungen,die epikutan noch deutlich vesiculöse Reaktionen auslösten,wurden i.c. nur"kleine atypische papulöse Infiltrate" (cit.nach BONNEVIE) beobachtet.Bei Paraphenylendiamin mußte i.c. eine Verdünnung von $1:10^2$ injiziert werden,um eine Reaktion zu erlangen, die vergleichbar war mit dem Ausfall einer E.T.-Reaktion $1:10^5$.
Andererseits beobachteten HERCUS und PURVES (31) bereits 1935,daß Chromat-I.T.-Reaktionen bei Chromat-Ekzematikern noch bei Anwendung recht hoher Verdünnungen positiv ausfielen.

BONNEVIE sah bei Terpentin-Allergikern nach I.T. mit 10% "Pinen"-Öl papulöse Spätreaktionen,auch bisweilen urtikarielle Reaktionen.Sehr bemerkenswert sind seine Beobachtungen bei Persulfat-Allergie:der Reaktion eines E.T. mit et-

wa 1% Ammonpersulfat entsprach eine I.T.-Reaktion mit o,5%. Letztere war zuerst papulös,wurde späterhin aber vesico-papulös.

Nachdem St.EPSTEIN(u.Mit.)(32) bereits 1946 bei einigen Penicillin-Allergikern lediglich positive I.T. mit Penicillin,d.h. negative P.-E.T. sah,berichtete derselbe Autor in einer größeren Studie 1956 über die von ihm beobachteten Reaktionsausfälle bei I.T.-und E.T. bei 34 Nickel- und 18 Chromat-Ekzematikern.Seine Ergebnisse sind hier in den Tabellen 1 und 2 zusammengefaßt.

Nickel-Ekzematiker			
Epikutan	Intrakutan	Pat.	Wiederholg.
positiv	positiv	18	19
positiv	unbrauchb.	4	5
positiv	negativ	5	5
negativ	positiv	6	5
negativ	negativ	1	0

Tabelle 1 nach St.EPSTEIN 1956

Chromat-Ekzematiker		
Epikutan	Intrakutan	Patienten
positiv	positiv	16
positiv	negativ	2
negativ	negativ	0

Tabelle 2 nach St.EPSTEIN 1956

Von Nickel wurden o,o2 -o,o5 ml 1:40 000,z.T. audh o,o5 ml 1:10 000 i.c. getestet(=o,5 - 5 γ),von Chromat o,o5 ml 1:100 000,d.h. o,5 γ .Als positiv wurden Reaktionen angesehen,wenn intradermale Injektionen Reaktionspapeln von mehr als 5 mm Ø und einer Bestandsdauer von mindestens 48 Stunden aufwiesen.Einige E.T. riefen papulöse Hautreaktionen hervor,die der Autor mehr einer dermalen Reaktivität zuzuordnen geneigt war.

Auf seine histologischen Befunde kann hier nur insofern kurz hingewiesen werden,als EPSTEIN bei I.T.-Reaktionen bevorzugt Gewebsbilder vom Tuberkulintyp fand,d.h. erhebliche Rundzellinfiltrate ohne wesentliche epidermale Reaktion.

In einer weiteren Studie fand EPSTEIN (34) bei 1o Patienten mit Neomycin -Kontaktekzem meist negative E.T.,I.c.-Tests dagegen zeigten meist bereits in einer Verdünnung 1 : 1 000 deutliche Spätreaktionen.

In dem Patientengut von MENEGHINI und GIANOTTI (35) reagierten etwa 9o% der geprüften Chromat-Ekzematiker positiv im I.T.,teilweise bei Verdünnungen bis o,oo1%.

Nach MARCUSSEN (36) ist zum Nachweis der Formol -Ekzemallergie der I.T. nicht brauchbar,da auch mit hohen Verdünnungen mit fakultativ-toxischen Reaktionen zu rechnen sei.Bei Nikkel -Kontaktallergie jedoch ist nach MARCUSSEN der I.T. eindeutig dem Epikutan-Test vorzuziehen,da er um etwa 14% empfindlicher ist,d.h. eine nicht zu bagatellisierende Zahl von E.T.-negativen Nickel-Allergikern zu erfassen gestattet. Bei I.T. mit o,1 ml einer o,o1-%igen Nickelsulfat-Lösung (=1o γ) könne mit 99 % Sicherheit zwischen Ni-Allergie und Nicht-Allergie unterschieden werden.

DARABOS (37) konnte bei einer Reihe von Zement-Ekzematikern nur durch den I.T. die Chromatekzem-Allergie objektivieren. (Leider sind seine Angaben betr. Verdünnungsgrad kaum verständlich,bzw. widerspruchsvoll.)

MARSON und GALLA (38) berichteten über positive Cr_6 -I.T. (1:1o ooo bis 1:1ooo ooo); die Autoren möchten den Ausfall des I.T. als proportional zur Schwere des Krankheitsbildes bezeichnen.

MALI u.Mitarb. (39) konnten bei 4o Epikutan-Chromat-positiven Ekzematikern durch 2 γ Cr_6 positive I.T.-Reaktionen auslösen.20 Patienten reagierten sogar noch auf o,2 γ Cr_6. In Form des Sulfates getestet, erwies sich der Cr_3-I.T. insofern als unbrauchbar,als 200 γ i.c. offensichtlich toxische Reaktionen auslösen,I.c.-Tests mit höheren Verdünnungen andererseits fielen negativ aus.

Auch Kobalt-Ekzemallergie kann durch $CoCl_2$. Aq, $1:10^4$ intracutan verifiziert werden (MARCUSSEN)[2](40).Das Co-Salz sollte spektralrein sein.Oft geht der 48-96 Stunden-Reaktion eine Quaddel-und Rötungs-Reaktion voraus.

Die Ergebnisse zahlreicher tierexperimenteller I.T.-Studien können hier nicht referiert werden.

2. Gefahren und Nachteile der Intrakutantests.
In der Salvarsan-Aera wurde nicht selten beobachtet, daß paravenöse Injektionen von Salvarsan zum Erwerb einer Salvarsan-Allergie prädisponieren. Verallgemeinernd wurde das vom I.T. schlechthin angenommen, zumal bei nicht mit Salvarsan behandelten Personen ein Salvarsan-I.T. gelegentlich ekzematöse Spätreaktionen im Sinne der Testsensibilisierung hervorzurufen vermag. (Lit. bei BONNEVIE). GENNER (cit. BONNEVIE) fand bei 8 von 22 auf Neosalvarsan epikutan reagierenden Pat. auch positive I.T. auf Neo-S. $1:10^4$. Höhere Konzentrationen wurden, offensichtlich eben wegen der Sensibilisierungsgefahr, nicht getestet.

Bei Testungen mit hohen Ekzematogen-Verdünnungen, d.h. im Bereich einstelliger γ-Mengen ist jedoch von I.c.-Testungen keine nennenswerte Sensibilisierung zu erwarten. -Vorsichtiger formuliert: keine höhere Quote als bei entsprechenden epidermalen Testungen, bei denen ja um Dezimalen höhere Stoffmengen der Haut angeboten werden. Neuerdings weist DARABOS (l.c.) auch ausdrücklich darauf hin, daß nach Cr_6-I.T., eigens zur Frage der Testsensibilisierung vorgenommen, keine Sensibilisierungen nachweisbar waren.

ZINA (41) gibt dem I.c.-Test gegenüber dem E.T. sogar den Vorzug, weil er eine größere Empfindlichkeit aufweise, die Gefahr der Materialverschleppung fehle und auch an Hautstellen durchgeführt werden kann, die für den Läppchentest ungeeignet sind. Außerdem imponiere der starke Verdünnungsgrad der erforderlichen Testlösungen und auch die gute Dosierungsmöglichkeit des Allergens.

Als Nachteil der I.c.-Testungen müssen, abgesehen von dem größeren technischen Aufwand, den ein z.T. unter sterilen Kautelen vorzunehmender Eingriff erfordert, insbesondere Interferenzen der Spätreaktivität mit konkomittierenden urticariellen Reaktionen angeführt werden. Es ist zwar möglich, daß im Anschluß an die urticarielle Frühreaktion sich noch Spätreaktionen in Form länger anhaltender papulöser Reaktionen anschließen (insbesondere bei Bakterientests, vgl. Kobalt (S. 15)), andererseits ist jedoch die Gefahr einer Verhinde-

rung der Spätreaktion durch eine konkomittierende Frühreaktion nicht von der Hand zu weisen;wahrscheinlich ist dieses Phänomen auf einen Verdünnungseffekt zurückzuführen.

3. Zur Bewertung der Intrakutan-Tests zur Ekzemallergen-Diagnose.

Auf dem Internationalen Dermatologen-Kongreß in Kopenhagen 1930 faßte J.JADASSOHN (cit.nach MARCUSSEN) den Wert des I.T. beim Ekzem dahingehend zusammen,daß er sowohl zu unempfindlich wie auch zu unspezifisch sei.

In seiner eingehenden Ekzemstudie sieht BONNEVIE (1939) den Wert der Intrakutan-Proben beim Ekzemstudium "lediglich in dem durch dieselben erbrachten Nachweis cutanvasculärer Reaktion ,besser Reaktivität,sowohl urtikarieller als auch papulös-inflammatorischer Art- simultan mit der ekzematösen Reaktivität". "Die Intrakutan-Reaktion darf nicht gleichzeitig eine deutlich spongiovesiculäre Epidermis-Reaktion aufweisen,da sie sonst nicht von der mittels einer epikutanen Kontaktprobe ausgelösten E.-Reaktion zu unterscheiden ist"..." treten dagegen schon beim Schwellenwert der intrakutanen Reaktion auch deutliche epidermale Veränderungen ein,so liegt die Vermutung nahe, daß es sich lediglich um eine Epidermis-Reaktivität handelt;denn das Bestehen der letzteren ist ja erwiesen."

Beeindruckt durch die Publikationen von St.EPSTEIN,HAXTHAUSEN u.a. schreibt W.JADASSOHN 1960 (42) " der Wert der Ekzemproben bleibt erhalten,aber beim negativen Ausfall wird man in der Zukunft daran denken müssen,beim Ekzem die Intrakutane Prüfung auf Spätreaktionen mit heranzuziehen.An dieser Forderung wird auch der Praktiker nicht vorbeigehen können."

B. Eigene Untersuchungen

I. Methodik

1. Chromat-,Chromi- und Nickelsalztestungen

a) Epikutantest

Alle Personen wurden nicht im akuten Ekzemstadium getestet.

Die Testregion,meist das mittlere Drittel des Rückens, wurde mit Benzin gereinigt und entfettet.

Auf einem Heftpflasterstreifen wurde,wie üblich,ein Zellophanstreifen appliziert,auf dem wiederum ein 1 cm^2 großes Leinenläppchen befestigt,dieses mit o,ol - o,o2 ml der Lösung des zu prüfenden Ekzemallergens getränkt.Liegedauer 24 Stunden.

Testsubstanzen

) 0,5 %ige Kaliumbichromatlösung
(50 -100 γ $K_2Cr_2O_7$ / ml)

) 4 %ige Chromichloridlösung (400-800 γ $CrCl_3 \cdot 6\ aq$)

) 2 %ige wässrige Nickelsulfatlösung
(200 - 400 γ $NiSO_4 \cdot 6\ aq$/ ml)

Die zunächst bläulich-grüne Lösung von Chromichlorid ($CrCl_3$)zeigt bei der Aufbewahrung einen Umschlag in reines grün,was (nach REMY u. Mit.) auf folgendem Vorgang beruht:

$$[Cr(H_2O)_6]\cdots Cl_3''' - [Cr(H_2O)_5Cl]\cdot\cdot Cl_2''$$
$$[Cr(H_2O)_4Cl_2]\cdot Cl'$$

Nach etwa 24 Stunden wurden die Pflaster entfernt und nach weiteren 15-20 Minuten die Reaktionen abgelesen.Als positiv wurde ein Test gewertet,der noch nach 48 Stunden deutlich sichtbar oder sogar intensiver war.

Im allgemeinen war die Art der 24-Stundenreaktion vom ekzematösen Typ,d.h. die Reaktion war überwiegend gruppiert--kleinstpapulös.

Die Hautreaktionen waren zum Teil eine Woche und länger sichtbar.

Wichtig für verwertbare Hautprüfungen ist nicht nur eine

geeignete Konzentration der Testsubstanzen,(weder unterschwellig ,noch zu hoch,d.h. toxisch),sondern auch ein günstiges Testareal.Bei stärkerem Durchmesser des Stratum corneum der Epidermis kann,trotz bestehender allergischer Reaktionsbereitschaft,der Epikutantest negativ ausfallen, offenbar wegen zu geringer Permeation des Allergens.Mit Hilfe des von SPIER und SIXT (43) angegebenen Abrißtests kann die Permeation oft entscheidend verbessert werden, d.h.positive Abrißtests können bisweilen das Vorliegen einer Spätreaktivität bei negativen Läppchentests sicherstellen.-Dies wird hier nur erwähnt,weil bei anderen Hautreaktionsproben,und zwar bei 4 Patienten mit Anaesthesinüberempfindlichkeit,erst entsprechende Abrißtests positiv wurden.

b) Intrakutantest

Die Intrakutantests wurden ebenfalls am Rücken in der üblichen Weise,daß heißt,auf gereinigter und entfetteter Haut durchgeführt.Als Zeichen der "subepidermalen" Injektion der Testlösungen mußte sich eine kleine Quaddel bilden.Bei Injektion von 0,01 ml hatte diese Quaddel einen Durchmesser von knapp o,2 cm.Zur Anwendung kamen graduierte Tuberkulinspritzen mit kurz angeschliffener Kanüle.

Sofortreaktion: 15 -20 Minuten nach der Quaddelsetzung wurde kontrolliert,ob an der Injektionsstelle eine Sofortreaktion in Form einer urtikariellen Quaddel aufgetreten war.

Spätreaktion: Das für die Spätreaktion charakteristische Testergebnis ist Papelbildung nach 24 Stunden an der Injektionsstelle.Je nach Sensibilisierungsgrad haben diese Papeln verschiedene Durchmesser,bzw. Volumina.- Als positive Reaktion wurde gewertet,wenn die papulöse Hautveränderung größer war als 0,3 cm im Durchmesser.Diese verzögerten dermalen Reaktionen waren z.T. bis zu einer Woche sichtbar.

Stammlösungen der Intrakutantests:

α) 1 %ige isotone,sterile Kaliumbichromatlösung,die mit NaOH $^{n}/_{10}$ auf einen pH von 7 eingestellt worden war.(Prüfung mit Glaselektrode).

β) 1 %ige isotone,sterile Chromichloridlösung/ pH 6,8

γ) 1 %ige sterile Nickelsulfatlösung in physiolog. Kochsalzlösung.

Gebrauchslösungen:
Die 1 %igen Lösungen wurden 1 : 100 mit Kochsalzlösung steril verdünnt und bei Aufbewahrung im Kühlschrank wöchentlich frisch hergestellt.

In jeweils 1 ml der Verdünnungen 1 : 10 000 waren 100 γ Metallsalz enthalten. Den Patienten wurden mit o,o1 ml der Testlösung 1 γ Prüfsubstanz injiziert. Im Bezug auf das eigentliche Allergen lagen die Metallionen vor:

α) Cr^6 als anionisches Chromat (1o4 : 294 = ~o,3 γ Cr_6)

β) Cr^3 wahrscheinlich als $[Cr(H_2O)_5Cl]^{++}$-Kation (52 : 266 = ~o,2 γ Cr_3)

γ) Ni^2 als Kation (59 : 263 = ~o,2 γ Ni_2)

Da bei einer "Chrom"-Überempfindlichkeit der Patienten, die sich meist auf das 6-wertige Chrom bezieht, nach den Erfahrungen an den ersten Patienten, die Erkennung einer gleichzeitigen Cr_3-Sensibilisierung (s.u.) eine etwas höhere Testkonzentration erfordert, wurde die $CrCl_3$-Injektionslösung auf o,o5% umgestellt. Mit o,o1 ml Lösung wurden somit 5 γ Cr^3 injiziert.

Bei positivem Ausfall eines oder mehrerer Intrakutantests wurde geprüft, ob der Test auch bei stärkerer Verdünnung positiv wurde. Zu diesem Zweck wurden die o,o1 %igen Lösungen 1:5 mit physiolog. Kochsalzlösung verdünnt.

Kontrollquaddeln mit gleicher Menge o,9 %iger physiol. Kochsalzlösung waren durchweg negativ.

c) Intrakutane Kombinationstests

Von der Fragestellung ausgehend, ob sich die Ekzemhaptene in vitro mit Bestandteilen der Epidermis zu wirksameren Ekzemhaptenen oder Ekzem-Antigenen konjugieren, wurde Epidermisextrakt in Kombination mit den zu prüfenden Metallsalzen injiziert.

Gleichzeitig wurden leere Epidermisextrakte zur Kontrolle injiziert.

Mit o,o1 ml des Metallsalz-Epidermisextrakt-Gemisches ka-

men dann o,2 γ Metallsalz,(bei Cr_3 1,oγ),in das obere Corium,d.h. die o,ol %igen Lösungen wurden 1:5 mit Epidermisextrakt verdünnt.

Epidermisextrakt-Leer-Intrakutantests blieben negativ.

Herstellung der Epidermisextrakte:Thermisch(nach BAUMBERGER u.Mit.)(44) auf einer etwa 50°C warmen Metallplatte abgetrennte Human-Epidermis wurde mit ausgeglühtem Quarzsand, unter Hinzufügen von physiologischer Kochsalzlösung bis zum Verhältnis 1:20,zerrieben und anschließend 10 Minuten homogenisiert.(Homogenisator:BÜHLER,Tübingen).Nach scharfem Zentrifugieren wurde mit dem Überstehenden ein eiweißhaltiger Epidermisextrakt gewonnen.-Der Eiweißgehalt,bestimmt nach PLUM et.al.,(45),lag um o,5% (++).Dieser Extrakt wurde soweit mit Kochsalzlösung verdünnt,daß o,ol ml der Lösung etwa 1 γ Epidermis entsprach.

Dieser Gebrauchsepidermisextrakt (o,ol%) wurde wöchentlich aus der eingefrorenen Stammlösung erneuert und im Kühlfach aufbewahrt.

Die kombinierten Injektionslösungen wurden ebenfalls wöchentlich erneuert und im Kühlfach aufbewahrt.

2. Skarifikationstests
a) Neben dem Intrakutantest wurde bei chromkontaktallergischen Patienten auch der Skarifikationstest durchgeführt.

Der entfettete Oberarm wurde möglichst waagerecht gelagert, um ein Abfließen der Testsubstanz zu vermeiden.In dem etwa o,o3 ml großen Tropfen wurde die Haut mit einem Skalpell 1 cm lang eingeritzt.Nach dem völligen Eintrocknen der Testsubstanz,(etwa 5-8 Minuten),wurde der Hautbezirk mit Gaze und Leukoplast luftdicht abgeschlossen.

Nach 24 Stunden zeigte sich bei positivem Testausfall an der Skarifikationsstelle eine Reaktion vom ekzematösen Typ, die sich nach 48 Stunden noch verstärkt hatte.

Im Skarifikationstest wurden verwendet:
α) o,1 %ige Kaliumbichromatlösung
β) o,1 %ige Chromichloridlösung
γ) o,o5 %ige Kaliumbichromatlösung
Ein Tropfen (=o,o3 ml) enthält demnach 30 γ bzw. 15 γ Allergen,womit aber nicht determiniert ist,welche Mengen in der Epidermis (und oberem Corium) zur Reaktion gelangen.

(++) Herrn Dr. KLASCHKA danke ich für die Herstellung der Epidermisstammlösung und Eiweißbestimmung.

b) Weitere Untersuchungen

Neben den Chromlösungen wurden auch Anaesthesin(R), Novocain(R) und p-Aminobenzoesäure im Skarifikationstest geprüft.

Insgesamt 21 im Epikutantest auf Novocain oder Anaesthesin positive Patienten wurden nach der Skarifikationsmethode getestet. Die dabei verwendeten Lösungen waren:

α) o,ol %ige Anaesthesinlösung (in 2 %iger Kochsalzlösung mit Zusatz von Kinetin(R) (1 Ampulle + 10ml der Anaesthesinlösung).

β) o,ol %ige Anaesthesinlösung ohne Kinetin(R)

γ) o,ol, o,1- u. 1,o %ige Novocainlösung (in 2 %iger Kochsalzlösung ohne Zusatz von Kinetin(R)

δ) o,ol %ige Novocainlösung (in 2 %iger NaCl) mit Zusatz von Kinetin(R) (1 Ampulle + 10 ml der Novocainlösung)

ε) o,ol und o,1 %ige p-Aminobenzoesäure/pH 6,3 (in 2 %iger Kochsalzlösung) ohne Zusatz von Kinetin(R)

ζ) o,ol %ige p-Aminobenzoesäure (in 2 %iger NaCl) mit Zusatz von Kinetin(R) (1 Ampulle + 10 ml der p-Aminobenzoesäure)

Kontrolle: 1 Ampulle (= 150 i.E.) Kinetin(R) in 10 ml 2 %iger Kochsalzlösung.

Alle aufgeführten Lösungen wurden unter sterilen Bedingungen angesetzt und im Kühlschrank aufbewahrt.

II. Ergebnisse

1. Chromat- und Nickeltestungen

Von insgesamt 167 getesteten Personen zeigten im Epikutantest 23 Pat. eine Überempfindlichkeit gegen Kaliumbichromat und 16 Pat. gegen Nickelsulfat.

Tabelle 3 gibt einen Überblick über die Versuchsergebnisse bei den Chrom-Pat., Tabelle 4 bei den Nickel-überempfindlichen Patienten.

Chrom(at)-Ekzematiker

Einzelheiten: Mehr als die Hälfte der Pat. sind männlichen Geschlechts. Hinsichtlich der Berufe überwiegen Bau-

fach,andererseits Tätigkeit als Hausfrau.

Bei den 5 I.c.-Test-negativen Pat. fielen auch weitere Tests mit 10 % Kaliumbichromat negativ aus.

Kontrollquaddeln von Kochsalzlösung und leerem Epidermisextrakt blieben in allen Fällen reaktionslos,und zwar auch bei den 5 Patienten (1,9,1o,17,18) mit urticarieller, stark juckender,mit einem etwa 1 cm breiten Halo umgebenen Sofortreaktion,womit Leistendermographismus als Ursache der urticariellen Sofortreaktion ausgeschlossen war.

Kontrolluntersuchungen:Zusätzlich wurden 40 gesunde Personen mit Cr_3-Lösungen (5 % Chromi-chlorid pro o,ol ml) und 90 nichtchromsensibilisierte Ekzematiker mit den für die I.c.-Tests angeführten Lösungen getestet.Alle Kontrollpatienten reagierten negativ.

Nickel-Ekzematiker

Einzelheiten: 15/16 testpositive Pat. waren Frauen.Dies bestätigt die empirische Beobachtung,daß die Nickelüberempfindlichkeit hauptsächlich bei weiblichen Personen beobachtet wird.Neben den Berufen der Sekretärin und Näherin überwiegt der der Hausfrau.

Auf Grund der Lokalisation und der Anamnese wurde bei 13 Patientinnen schon vor der Testung eine Nickelkontaktdermatitis vermutet.Inden meisten Fällen lag eine sog. Strumpfhalterdermatitis vor.

Kontrollen: An 90 nichtnickelsensibilisierten Personen durchgeführte Kontrollen mit gleicher Lösungsmenge und Konzentration verliefen ebenso wie die Kontrollen mit NaCl und leerem Epidermisextrakt bei den Ni-Patienten negativ.

Weitere 3 Patienten (nicht in der Tabelle aufgeführt), von denen bekannt war,daß sie 3-4 Monate vorher epikutan positiv auf 2 %iges Nickelsulfat reagierten,wurden zur Nachtestung bestellt.Die Tests waren auffallenderweise sowohl epikutan als auch intrakutan negativ!

Anhang:

Anhang:

Metallsalz-Testungen bei konstitutioneller Neurodermitis

Die Eruptionen der Nickelkontaktdermatitis können den Hauterscheinungen der konst.Neurodermitis = endogenes Ekzem bisweilen ähneln.
Von den bereits unter II/1 angeführten 167 Testpersonen litten 41 Patienten an einer sicheren konst.Neurodermitis,z.T. kombiniert mit Asthma oder Rhinitis.Die Hautveränderungen an Beugen,Händen,Gesicht,Hals,Rücken und Oberschenkeln bestanden von Kindheit oder von der Pubertät an.Selten traten sie erst später in Erscheinung.
Alle diese Neurodermitiker wurden epikutan mit

a) o,5 %igem Kaliumbichromat
b) 4 %igem Chromichlorid
c) 2 %igem Nickelsulfat

getestet. - Keine positive Reaktion.

Gleichzeitig angelegte Intrakutantests mit verdünnten Lösungen von

a) Kaliumbichromat
b) Chromichlorid
c) Nickelsulfat,

zum Teil auch kombiniert mit Epidermisextrakt,waren ebenfalls negativ.
Diese Ergebnisse schließen nicht aus,daß ein(insbesondere dermal lokalisierten) Ni- oder Cr- "Ekzem" wohl Züge einer(erworbenen) Neurodermisierung zeigen kann,wie St.EPSTEIN,BEHRBOHM (46) u.a. betonen,die genuine Neurodermitis jedoch ist nach unseren Ergebnissen nicht oder zumindest nicht gehäuft mit einer Ni- oder Cr-Hautallergie verbunden.

2. Skarifikations-Tests

Chrom-Ekzematiker

6 der im Epikutantest positiven chromüberempfindlichen Patienten wurden mit der Skarifikationsmethode geprüft.

Befund: Tabelle 5

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich,fielen die Skarifikations-Tests qualitativ übereinstimmend mit den I.c.-Tests aus.

Weitere Skarifikationstests:

21 Pat.,im Epikutantest auf Anaesthesin(R) (=p-Aminobenzoesäureäthylester) positiv und Novocain(R) positiv,wurden gemäß den Angaben unter Methodik getestet.

Das Kinetin(R),eine standardisierte Hyaluronidase,wurde zur Erhöhung der Resorptionsgeschwindigkeit verwendet. Diese Kombination führte zu einem sichtbar stärkeren Reaktionsausfall,bzw.Lösungen schwächerer Konzentration

wirkten noch positiv.Besonders auffallend war dies bei den Testungen mit Anaesthesin(R).

Von 21 im Epikutantest Anaesthesin(R)-positiven Patienten reagierten 19 positiv im Skarifikationstest mit der Kombinationslösung(Anaesthesin(R)0,01 % + Kinetin(R),),von diesen jedoch nur ein(1) Patient auch auf dieselbe Anaesthesin-Lösung ohne Kinetin(R).

9 von diesen 21 Pat. waren imEpikutantest auch Novocain(R) -positiv.

Skarifikationstests mit 1,o %iger Novocain(R)-Lösung ohne Kinetin waren bei allen 9 Pat. positiv. 7 Pat. reagierten auch auf die o,1 %ige Lösung ohne Kinetin.Nur ein(1) Patient zeigte einen einwandfreien,positiven Reaktionsausfall auf die o,ol %ige Novocain(R)- + Kinetin(R)-Lösung.Die übrigen Tests auf o,ol %ige Novocainlösung + Kinetin blieben negativ.

Gewisse Beachtung verdient der Befund,daß unter den 21 letztgenannten Pat. 4 Pat. einen positiven Skarifikationstest auf o,1 %ige p-Aminobenzoesäure ohne Kinetin zeigten.(Nach den allgemeinen Epikutantest-Erfahrungen reagieren nämlich Anaesthesin-Ekzemallergiker im Epikutantest auf p-Aminobenzoesäure negativ.)

Auf die Tests mit o,ol %iger p-Aminobenzoesäurelösung + Kinetin gab es keine positiven Reaktionsausfälle.

Mit den verwendeten Lösungen ,einschließlich Kinetinlösung,wurden 50 Kontrollpersonen getestet.Ergebnis: durchwegs negativ.-

3. Korrelation der Reaktionsausfälle untereinander.

Metall-Ekzemallergie

a) Chrom-Allergie

Die Abb. 1 enthält die Ergebnisse der Tabelle 3 in graphischer Darstellung.Wenn auch die Graduierung der E.T.-Reaktionen nicht ohne weiteres mit der der I.T.-Ausfälle, d.h.mit den Papeldurchmessern,kommensurabel ist,so erscheint es doch zweckmäßig,dem E.T.-Reaktionsspielraum

(0 - ++/++) etwa denselben Abszissen-Abstand zu geben wie dem der I.T.-Ausfälle (0 - 10 mm).

α) Cr_6-epikutan - Cr_3- intrakutan

Wie ersichtlich,herrscht eine auffallend eindeutige Parallelität zwischen E.T.- und I.T.-Ausfällen,was insbesondere für den 1 γ -I.T. gilt.

Eine +/+ -E.T.-Reaktion,d.h. 50-100 γ ,entspricht etwa einer 7 mm Papel im 1 γ $K_2Cr_2O_7$ -I.T.; eine ++/++ -Epikutantestreaktion etwa einer 10 - 12 mm-I.T.-Papel.

β) Cr_3-epikutan - Cr_3- intrakutan

Die 4 schwach positiven,d.h. gerade verwertbaren Cr_3-Epikutantests stehen in guter Korrelation zur intrakutan nachweisbaren Cr_3-Allergie.

γ) Cr_6-intrakutan - Cr_3- intrakutan

Die 1 γ -Cr_3-I.T.-Reaktionen entsprechen etwa den o,2 γ Cr_6-I.T.-Reaktionen (Pat.2,12,15,16,19,2o,21).5 γ Cr_3-I.T. bewirken demgegenüber Papeln,die meist eindeutig kleiner sind als die der 1 γ -Cr_6-Papeln bei ein-und demselben Patienten (6 -10 mm 5 γ -Cr_3-Papeln entsprechen 10 - 13 mm Cr_6- 1 γ Papeln).

δ) Urticarielle Reaktionen

5/23 der Pat.,d.h.etwa 20 % (Vertrauensgrenze: 7-42 % (Documenta Geigy,wissenschaftl.Tab. 6.Auflage)) zeigten bei schwach positivem Cr_6-E.T. urticarielle Frühreaktionen im Cr_6-wie auch Cr_3-I.T..Ekzempapel-Spätreaktionen wurden hierbei nicht beobachtet.

b) Nickel-Allergie

α) Obwohl Nickel nur 2-wertig auftritt,d.h.die die Beurteilung erschwerenden Valenzinterferenzen des Chrom beim Nickel entfallen,so ist eine Parallelität der Reaktionsausfälle E.T. - I.T. keineswegs so regelmäßig zu beobachten wie bei den Cr-Tests.Zwar ist eine solche bei 9/25 Pat.(1,2,4,7,9,1o,13,14,16) leidlich deutlich,doch

fällt selbst bei diesen Pat. eine Neigung zu relativer Uniformität der Papeldurchmesser auf.Bei 3/15 (~ 20 %) fielen die E.T. bei durchaus deutlichen I.T. negativ aus, bei 1/15 (Pat. 12) umgekehrt: negativer I.T. bei schwach positivem E.T..

β) Urticarielle Reaktion

Unter den 16 Ni-Ekzematikern insgesamt wurde nur 1mal eine urticarielle Reaktion ohne darauffolgende Ekzempapel beobachtet(Pat.6).Wie bei Cr,so war auch hier der entsprechende E.T. nur schwach positiv,was aber Zufall sein kann.

Die Abb. 2 gibt die Ergebnisse der Tabelle 4 in graphischer Darstellung wieder.

C. Diskussion

I. Epi-und intrakutane Chrom - und Nickeltestungen

1. Chrom-Tests

Offenbar angeregt durch die gewerbedermatologische Bedeutung der Chromatallergie,führten einige Autoren analytische Studien über die Bindungsfähigkeit der Epidermis sowie des Coriums für Cr_3 und Cr_6 und über etwaige Reduktion von Cr_6 in den genannten Strukturen durch.SAMITZ(47) konnte nachweisen,daß Cr_6 in vitro innerhalb 48 Stunden bei 37° von "Haut"(offensichtlich intakter Haut) eindeutig,wenn auch nur zu einem kleinen Teil reduziert wird: 1 g feuchte Haut des Abdomens reduziert ca. 1 mg Bichromat.Die Cr-51-Radionuklid-Methode ergab,daß fast nur Cr_3, aus Cr_6 durch Reduktion in loco entstanden,in der Haut fest gebunden wird.Aus primären Cr_3-Lösungen werden bis maximal etwa 2 mg Cr/g feuchte Haut aufgenommen und Dialyse-fest gebunden.

Aus physico-chemisch orientierten Untersuchungen(Messungen von Membranpotentialen,Permeabilitäts-Konstanten, Bindungs-und Reduktionskapazitäten)zogen MALI u.Mit.(48) den Schluß,daß Cr_3 eine starke,Cr_6 jedoch eine kaum nachweisbare Haftaffinität zur Epidermis und zum Corium haben.Die Forscher bestätigten die in vitro-Reduktion von Cr_6 zu Cr_3 durch Hautgewebe.

Primär im Meerschweinchenversuch epi-,intra-wie subdermal der Haut appliziertes Cr_3 geht offenbar recht festfixierte,großmolekulare Komplexe mit organischen Substanzen ein.

Die Cr-51-Permeationsstudien von SCHWARZ und SPIER bestätigen die hohe Permeationsrate von Cr_6 bei epikutaner Applikation,die nach MALI u.Mit.(1964) mit der des Wassers verglichen werden kann,und die in einem sehr deutlichen Gegensatz zum schlechten Eindringungsvermögen von Cr_3-Salzen steht.

Es erscheint demnach verständlich,daß in den eigenen Studien Cr_6-Ekzemallergie sowohl im E.T. als auch im I.T.

aufgedeckt werden kann.In erster Sicht ist die beobachtete Parallelität der Stärke der Reaktionsausfälle im Cr_6-E.T. und -I.T.mit der Annahme vereinbar,daß im I.T. das Cr vom oberen Corium in das Epithel von unten nach oben gelangen kann,um dort sich zu dem Ekzemantigen zu konjugieren.

Gegen diese Annahme dürften bei ausschließlicher Zugrundelegung der Cr_6-Tests keine Bedenken bestehen,es sei denn,daß die Histologie je nach Testart verschiedenartige Gewebsbilder zeigen würde.Da die Tests jedoch nicht histologisch untersucht wurden,kann zu dieser Frage keine Stellung genommen werden.

Die positiven Ausfälle der gleichzeitig durchgeführten Cr_3-Tests sind mit der eben genannten Hypothese des ekzematogenen Charakters des Cr_6 als solchem nur dann vereinbar,wenn zwei voneinander unabhängige Ekzemallergien als gegeben angenommen werden: Die eine gegen Cr_3, die zweite gegen Cr_6 gerichtet: Dualistische Theorie.Es dürfte nämlich recht unwahrscheinlich sein,daß Cr_3 in dem für reduktive Leistungen bekannten lebenden Zellepithel zu Cr_6 aufoxydiert wird,sei es nach epikutaner Applikation(die in Anbetracht der schlechten transepidermalen Penetration von Cr_3 sicher als unrationelle Testmethode anzusehen ist),sei es im Cr_3-I.T.,d.h. von innen nach außen.

Die Diskrepanz der in der Literatur dokumentierten Cr_3-Testausfälle könnte für diese dualistische Theorie sprechen: MALI konnte nach Cr_6-Sensibilisierung mit Cr_3-Sulfat i.c.nichts auslösen,wohl dagegen BEHRBOHM im Skarifikationstest mit 1,7 %iger Cr_3-Gerbsalzlösung(basische Chromisulfate mit mehrwertigem Cr_3-Polysulfat-kationischen Komplexen). Auf anderweitige Diskrepanzen der Ergebnisse epikutaner Cr_3-Tests wurde bereits hingewiesen (s.S. 10). Diese Launenhaftigkeit der Ergebnisse von Cr_3-Tests läßt ein kurzes Eingehen auf die Chemie des dreiwertigen Chroms angebracht erscheinen,ausgehend von der Chemie der Chrom-Gerbung. Auch eine moderne monographi-

sche Darstellung der Chemie des Chroms und seiner Verbindungen(UDY,1956)(49) kann keine überzeugende einheitliche Theorie der Chrombindung an das Corium bei der Lederherstellung bieten.Sicher spielen Komplexe von Cr_3 mit Kollagen usw. eine Rolle,andererseits kann elektronenoptisch auch eine sozusagen klumpige Ablagerung von Cr_3-Verbindungen im Leder nachgewiesen werden.Der Cr_3-Gesamtgehalt von Leder dürfte maximal etwas über 3 % liegen.Es handelt sich ausschließlich,soweit nachgewiesen,um Cr_3 ;Chromat als solches hat keinerlei gerbende Eigenschaften.Vergl.BEHRBOHM(50),(1960).Die "basischen" Sulfatkomplexe scheinen eine sehr hohe Affinität zu Coriumbestandteilen zu haben.Jedenfalls führen bei der Lederherstellung reine Cr_3-Sulfat-Lösungen zu einer zu schnellen Gerbung.Ein Zusatz von langsamer gerbenden organischen Cr_3-Komplexen(Cr_3-Formiat,Cr_3-Verbindungen mit sauren Glucose-Oxydationsprodukten) ergibt bessere "Durch-und durch-Gerbung "(UDY).

Im Bezug auf die Cr-Ekzempathogenese erscheint es so denkbar,daß sehr kleine Mengen von schnell im Corium "restlos" verankerungsfähigen Cr_3-Verbindungen schlecht oder nicht sensibilisieren,insbesondere aber nicht auszulösen vermögen.Jedenfalls sollte neben der wohl als genügend gesichert anzusehenden allergogenen Potenz des drei-wertigen Cr beachtet werden,daß die Art der Cr_3-Verbindung,sei sie im Test appliziert oder z.B. in vivo aus Cr_6 entstanden,von entscheidendem Einfluß hinsichtlich der(Sensibilisierungs-und) Auslösungspotenz ist.Im Gegensatz zu den weitaus meisten übrigen Schwermetallen tritt drei-wertiges Chrom ja grundsätzlich in Komplexverbindungen auf,d.h.niemals als freies Chromion.Permeierungsvermögen,Coriumaffinität,Sensibilisierungs-und Auslösungspotenz werden aber sehr von der Art des jeweiligen Cr_3-Komplexes abhängen und im übrigen untereinander bei einer gegebenen Verbindung nicht etwa parallel laufen.

Cr_3-Komplexe mit besonders großer Affinität zum Corium werden sich unter Umständen,wie eben gesagt,derart fes

an das Corium binden,daß die entsprechende Cr_3-Verbindung nur eine recht geringe Sensibilisierungspotenz entfalten kann.Hingegen scheinen jene kleinen Mengen von Cr_3,die in vivo durch Reduktion aus Cr_6 entstehen,hervorragend zur Bildung von Hapten-Protein(?)-Komplexen prädisponiert zu sein; eine Konjugierung,die MALI u.Mit. als ersten Schritt zur Sensibilisierung auffassen.

Auffallenderweise vermochten die genannten Autoren auch mit Cr_3 (Chromisulfat i.c. 30-100 γ ,dreimal jeden dritten Tag i.c.) 50 % der Meerschweinchen zwar zu sensibilisieren - jedoch die Auslösung lediglich mit Cr_6,nicht mit Cr_3-Salzen herbeizuführen.

Wie im Abschnitt "Ergebnisse" bereits hervorgehoben,ergibt der Vergleich der Reaktionsausfälle von Cr_3- E.T. , -I.T.mit denen der Cr_6 -I.T.und E.T.eine recht eindeutige quantitative Parallelität der genannten Tests untereinander.Dieser Befund spricht eindeutig gegen die dualistische Theorie,da nicht einzusehen ist,warum zwei von einander unabhängige Sensibilisierungen in ihrer Stärke sozusagen strikt parallel laufen sollten.Diese Befunde sind jedenfalls am besten mit der Annahme vereinbar,daß das wahre Cr-Ekzem-Hapten oder -Antigen das drei-wertige Chrom ist - der hexavalente Zustand ermöglicht lediglich eine bessere Penetration des Cr-Atoms.Vergl.MALI(1964) sowie die Cr-51-Methode zur Bestimmung der Erythrozytenlebensdauer,in deren Rahmen das Cr-51 als Cr_6-51 in die Erythrozyten geschleust wird,aber aus ihnen nach Reduktion zu Cr_3-51 nicht mehr heraus kann,sodaß die betreffenden Erythrozyten durch diesen Einfangmechanismus für ihre ganze Lebensdauer markiert bleiben.

MALI stellt in diesem Zusammenhang die Arbeitshypothese auf,daß präformierte anorganische Cr_3-Salze,als solche der Haut angeboten,eine entscheidend geringere Konjugationsfreudigkeit innehaben als solche Cr_3- Verbindungen, die intermediär bei der Cr_6-Reduktion in vivo entstehen und in statu nascendi sich mit ihren Konjugationspartnern situationsspezifisch gut zu vereinigen vermögen.

Eine überzeugende Deutung der Cr_3-Cr_6-Ekzem-Reaktivität im Einzelnen ist vorerst nicht möglich; zunächst sei jedoch darauf hingewiesen, daß die hier gebrachten quantitativen Befunde in guter Parallele zu denen einer eben erschienenen größeren Arbeit von ZELGER(1964) stehen. ZELGER(51) fand bei 22 von 28 Cr_6-Ekzematikern positive E.T. auf (im Sauren gepufferte) $Chrom_3$-Alaun-Lösung (o,5 -5 %= ca o,o5 - o,5 % Cr) sowie bei lo von 28 Cr_6-Ekzematikern auch positive Epikutantests auf Cr_3-Nitrat. Der Autor fand fernerhin eine gute Parallelität der Schwellenwerte positiver Cr_6- und Cr_3-E.T.-Reaktionen.

Eine vorerst als **hypothetisch** zu bezeichnende Erklärungsmöglichkeit ist vielleicht in folgendem gegeben: Im Corium bestehen, wie überall im Körper, sicherlich Redoxsysteme mehr oder weniger kleinmolekularer Substanzen (z.B.; Vitamin C, Cofermente). In der unversehrten Haut mag das Gleichgewicht eines bestimmten, als solchen nicht bekannten Stoffsystems Richtung Reduktion verschoben sein, aber nicht zu 100 %. Ein kleiner Teil dieses X-Stoffes liegt auch im oxydierten Zustand vor ($X_{ox} < X_{red}$). Dieser kleine Anteil kann ohne weiteres sich mit Cr_3 zu dem "wahren" Cr-Kontaktekzem-Antigen verbinden. Permeirendes Cr_6 andererseits verschiebt passager das Gleichgewicht

$$X_{red} + Cr_6 \longrightarrow X_{ox} + Cr_3,$$

sodaß die Ausbeute an Cr-Ekzem-Antigen bei Applikation von Cr_6 entsprechend größer sein wird. Naturgemäß könnte es sich auch um zwei stabile miteinander in Beziehung stehende Verbindungen handeln, die nicht unbedingt in einem Redox-d.h. jederzeit labilen Gleichgewicht stehen, wie z.B. Glucose und Glucuronsäure (letztere ist das irreversible Oxydationsprodukt der Glucose). Cr_6 würde dann die oxydationsfähige, aber nicht konjugierfähige Substanz zu der betreffenden konjugierfähigen Verbindung aufoxydieren.

Diese Arbeitshypothese würde jedenfalls erklären, warum Cr_6, intrakutan injiziert, etwa 3 - 6mal wirksamer ist als Cr_3, Chromat und Chromichlorid-Lösung auf Chromgehalt umgerechnet.

2. Nickel-Tests

Nach den Untersuchungen von NØRGAARD(52)(53)(1955,1957)permeiert Nickelsulfat ($NiSO_4$ + 7 aq) ausgezeichnet bei epikutaner Applikation in die Haut:75 - 77 % sind nach 24 Std. von der Oberfläche verschwunden - im Gegensatz zu Silber unter entsprechenden Bedingungen,das sozusagen überhaupt nicht aufgenommen wird.Die Nickelabsorption ist offensichtlich unabhängig von der vorgelegten Konzentration,die zwischen o,68 - 5,o % schwankte.Auch Nickelsulfat-Lanolinsalben gaben viel Nickel ab.Entsprechend diesen Befunden sollte erwartet werden,daß beim Nickelekzematiker eine ähnliche Parallelität zwischen Ni-E.T.und-I.T. zur Beobachtung kommt wie bei den Cr_6-Tests.Wie bereits Seite 26 ausgeführt,ist eine gewisse Parallelität der Reaktionsausfälle beider Tests festzustellen,die jedoch quantitativ nicht so streng ist,wie bei Cr_6-Tests.

3. Zur Beeinflussung der Intrakutantest-Ausfälle durch Inkubation in Epidermisextrakten.

Wie aus Tab.3,4 und Abb. 1,2 klar ersichtlich,steigert der Zusatz von Epidermisextrakt eindeutig den Reaktionsausfall gegenüber dem bei Applikation gleicher Metallsalzmengen ohne Extrakt.Da dieser Einfluß sowohl bei Cr_3 wie Cr_6,wie auch Nickel etwa gleichartig sich dahingehend auswirkt,daß sich der Papeldurchmesser um etwa 2o - 80 % vergrößert, wird es sich wahrscheinlich um eine unspezifische Steigerung handeln,vielleicht dadurch bedingt,daß die injizierten Verbindungen zu einem größeren Prozentsatz an Ort und Stelle bleiben,d.h.zu einem etwas kleineren Teil im Gewebssaft-Strom abgeschleppt werden,bevor die Reaktion in Gang kommt.Immerhin ist bemerkenswert,daß entsprechende Epidermisextrakt-Leertests durchweg völlig negativ ausfielen.

4. Urtikarielle Reaktionen

Immerhin 5/23 bzw. 1/16 der positiven Cr_3/ Cr_6 bzw. Ni-Sulfat-Tests fielen urtikariell aus.Durchweg waren die Epikutantests zwar deutlich aber relativ schwach positiv.Ob, wie bereits in der allgemeinen Einführung angedeutet,die-

se Frühreaktionen zu einer derartigen Verdünnung der Ekzem -Allergene in loco geführt hatten,daß es zu keiner Reaktion mehr kommen konnte,oder aber ob es sich um einen reinen Reaktionstyp sui generis handelt,ist nicht zu entscheiden. Immerhin ist darauf hinzuweisen,daß Cobaltsalze,intrakutan appliziert,sozusagen obligat ein urtikarielles Vorstadium aufweisen(s.S.15),ohne daß hierdurch etwa die Ausbildung von Spätreaktionen verhindert wird.Es erscheint demnach nicht ausgeschlossen,daß es sich bei diesen insgesamt 6 beobachteten urtikariellen Reaktionen um urtikarielle Metallsalzreaktionen ohne Ekzemcharakter handelte bzw. keine Doppelsensibilisierungen,wie z.B. beim Lorbeeröl beobachtet, vorlagen.Die betreffenden Patienten konnten daraufhin später jedoch nicht noch einmal untersucht werden,sodaß die Frage offen bleibt,wie weit die betreffenden klinischen Bilder vom banalen Kontaktekzem abwichen.

5. Zur Frage zwei verschiedener Ekzemformen,(kutaner und epidermokutaner Ekzemtyp) bei Metallsalz-Ekzemallergie.

Diese Frage wurde von mehreren Forschern aufgeworfen,insbesondere von HAXTHAUSEN(54),neuerdings insbesondere von EPSTEIN in mehreren ,bereits zitierten Arbeiten.Da zu diesem Problem nur durch histologische Untersuchungen Stellung genommen werden kann,sei die Fragestellung hier nur als solche angeführt.Es ist nämlich nicht angängig,z.B. ein nur im I.T.,aber nicht im E.T. verifiziertes Ekzem als ein solches vom Tuberkulintyp zu bezeichnen,da ja das betreffende Ekzem-Allergen eine außerordentlich schlechte Epidermis-Penetrationsrate haben kann.Andererseits ist,wie bereits angedeutet,durchaus damit zu rechnen,daß ein obligat durch Epidermisbestandteile zu einem Vollantigen konjugierbares Ekzem-Allergen auch bei intrakutaner Injektion von unten nach oben die Epidermis erreichen kann,ein Weg,der aus der allgemeinen Resorptionsphysiologie der Haut durchaus bekannt ist(55).

Mit aller gebotenen Zurückhaltung dürfen die vorliegenden Ergebnisse vielleicht dahingehend interpretiert werden,daß die Chrom-Kontaktallergie im wesentlichen eine kutane in-

sofern ist,als die Konjugation zum sog. Ekzem-Vollantigen in dem Corium wahrscheinlicher ist als eine solche in der Epidermis, was wiederum nicht aussagt,daß es nicht zu verschiedenen histologischen Bildern kommen könnte je nach epikutaner bzw. intrakutaner Applikation.Bei Nickel-Kontaktallergie dagegen dürften die Befunde vielleicht so zu deuten sein,daß mit zwei verschiedenen Reaktivitäten zu rechnen ist,einer kutanen und einer epidermokutanen,da in Anbetracht der guten Nickelsalz-Penetration es ohne diese Annahme nicht recht verständlich ist,warum die Reaktionsausfälle der E.T. und I.T. nicht streng miteinander quantitativ korrelieren.

II. Skarifikationstests

Wie bereits erwähnt,sind die Ausfälle der Skarifikationstests (Sk.T.) quantitativ kaum auszuwerten.Aus der Synopse der Tab. 5 (Chrom-K.Allergie) läßt sich allenfalls der Schluß ziehen,daß die Schwellenkonzentration bei Cr_3 "etwa" 6-1o mal,bei Cr_6 "wahrscheinlich" in derselben Größenordnung höher liegt als bei den entsprechenden I.T.

Im Bezug auf die Paragruppen-Sk.T.(s.S.24) liegt die Schwellenkonzentration bei Anaesthesin und Novocain("30 " bzw."3 ") offensichtlich recht niedrig.Leider konnten bei dieser Patientengruppe keine vergleichenden I.T.durchgeführt werden.Positive Reaktionen von 4/21 Pat. auf p-Aminobenzoesäure(o,1%)stehen im Einklang mit den Beobachtungen von FISH und FREEDMAN (1964)(56).3/7 Novocain-Ekzematiker der genannten Autoren reagierten auf p-ABS im I.T.

Die hier vorgelegten Sk.T.-Ergebnisse berechtigen allenfalls zu dem verallgemeinernden Schluß,daß die Schwellenkonzentration der geprüften Kontaktekzem-Allergene im Sk. T. etwa zwischen denen im I.T. und denen im E.T.liegen.In einem gewissen Gegensatz zu dem Konzentrationsquotienten Sk.T./I.T.beim urtikariellen Reaktionstyp,der mit etwa 100 angegeben wird(s.S.9)scheint dieser Quotient bei hier durchgeführten Kontaktekzemtests wesentlich niedriger, etwa bei 10 zu liegen.

Die Empfindlichkeitssteigerung der Sk.T. durch gleichzeitige Hyaluronidase-Applikation ist evident. Da Hyaluronsäure weder in der Epidermis noch in dem Grenzstreifen vorzukommen scheint(57),(58), weist diese Beobachtung zwanglos auf die große Bedeutung der Erleichterung subepidermaler Penetration und/oder Ausbreitung der K.E.-Allergene für die K.E.-Reaktion hin.

D. Zusammenfassung:

Nach kurzer Darstellung der heutigen Auffassungen betreffs Pathogenese des allergischen Kontakt-Ekzems wird näher auf die spezielle Chromat- und Nickel-Ekzemkunde sowie auf allgemeine und spezielle Ergebnisse von Intrakutan- und Skarifikationstestungen bei Kontaktekzem eingegangen.

Im Rahmen eigener Untersuchungen wurden bei 23 Chromat- und 16 Nickel-Kontaktekzematikern vergleichende Epikutan- und Intrakutantestungen, letztere mit und ohne Zusatz von Epidermis-Extrakten, ferner bei 6 Chromat-Ekzematikern und 21 Anaesthesin(R)- und Novocain(R)-Ekzematikern Skarifikationstests durchgeführt.

Ergebnisse:

I. Epi- und Intrakutantestungen

1. Chrom-Ekzemallergie: Die eindeutige Parallelität der quantitativen Reaktionsausfälle bei vergleichenden Epikutan- und Intrakutan-Cr_3 und Cr_6 -Tests ist vereinbar mit der Theorie, die das trivalente Chrom(Cr_3) als das eigentliche Cr-Ekzematogen ansieht, eine Theorie, mit der auch die Ergebnisse der Chrom-Permeationsforschung zu vereinbaren sind.
2. Nickel-Ekzemallergie: Die Epikutantest- und Intrakutantest-Reaktionsausfälle zeigen ebenfalls eine gewisse, wenn auch nicht so eindeutige Parallelität, wie sie bei der Chrom-Ekzemallergie beobachtet wurde.
3. Die Empfindlichkeitssteigerung der Intrakutan-Reaktionen durch Zusatz homologer Epidermisextrakte ist wahrscheinlich unspezifischer Natur.
4. Bei 5/23 Chrom- sowie 1/16 Nickel-Ekzematikern wurden urticarielle Sofort-Reaktionen ohne darauffolgende Ekzem-Spätreaktionen beobachtet, über deren klinische Bedeutung nichts ausgesagt werden kann.

II. Skarifikationstests
Zur Auslösung deutlicher Reaktionen ist eine im Vergleich zu Intrakutantests etwa (5-)10fach höhere Kon-

zentration der geprüften Ekzem-Allergene erforderlich. Hyaluronidasezusatz senkt die Konzentrationsschwelle erheblich, z.T. um etwa 1 Dezimale.

Nr.	Name Geschlecht Beruf	Epikutan				Intrakutantests																					
		$CrCl_3$		$K_2Cr_2O_7$		$CrCl_3$								$K_2Cr_2O_7$								Kontrollen					
		4 %		0,5 %		1 γ			0,2 γ		0,2 γ +E			1 γ			0,2 γ			0,2 γ +E				NaCl		E	
		1	2	1	2	U	1	2	1	2	1	2		U	1	2	1	2	Q_1	1	2	Q_2				
1	♂ Tankst. wart. K.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		+	-	-	-	-	-	-	-	-			-		-
2	♂ Maurer H.	-	(+)	++	++	-	7	+	-	-	4	+		-	10	+	5	+	20	7	+	14			-		-
3	♀ Hausfr.K.	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-		-	9	+	4	+	23	6	+	15			-		-
4	♀ Kontor.B.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	7	+	4	+	18	5	+	13			-		-
5	♂ Betonarb.B.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	7	+	3	+	23	5	+	17			-		-
6	♂ Ing.F.	-	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-		-	9	+	4	+	23	6	+	15			-		-
7	♂ Kraftf.T.	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-		-	8	+	5	+	16	6	+	12			-		-
8	♀ Hausfr.K.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	5	+	3	+	17	4	+	13			-		-
9	♀ Hausfr.K.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		+	-	-	-	-	-	-	-	-			-		-
10	♂ Assist.D.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		+	-	-	-	-	-	-	-	-			-		-
11	♀ Hausfr.R.	-	-	(+)	+	-	-	-	-	-	-	-		-	5	+	-	-	(∞)	-	-	-			-		-
12	♀ Hausfr.P.	-	(+)	++	++	-	5	+	-	-	3	+		-	9	+	5	+	18	8	+	16			-		-
13	♂ Bauarb.K.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	7	+	4	+	18	6	+	15			-		-
14	♂ Maurer F.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	7	+	4	+	18	9	+	23			-		-
15	♀ Hausfr.L.	-	-	+	+	-	45	+	-	-	3	+		-	6	+	5	+	12	5	+	10			-		-
							5 γ		1 γ		1 γ +E																
16	♂ Maurer C.	-	(+)	++	++	-	8	+	4	+	6	+		-	13	+	6	+	22	8	+	13			-		-
17	♀ Hausfr.H.	-	-	+	+	-	(+)	-	-	-	-	-		+	(+)	-	-	-	-	-	-	-			-		-
18	♀ Hausfr.W.	-	-	(+)	+	-	-	-	-	-	-	-		+	-	-	-	-	-	-	-	-			-		-
19	♂ Bauarb.Z.	-	(+)	++	++	-	9	+	2	+	7	+		-	11	+	45	+	22	6	+	13			-		-
20	♂ Weber I.	-	-	+	++	-	10	+	4	+	7	+		-	9	+	4	+	23	7	+	18			-		-
21	♂ Betonarb.R.	-	(+)	++	++	-	6	+	4	+	6	+		-	10	+	6	+	17	7	+	12			-		-
22	♀ Verkäuf.W.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	7	+	3	+	23	3	+	10			-		-
23	♂ Schlosser S.	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-		-	3	+	-	-	(∞)	-	-	-			-		-

Tabelle 3

Ergebnisse der epi- und intrakutanen Tests mit $CrCl_3$ und $K_2Cr_2O_7$ ohne und mit Epidermisextrakt

E = Epidermisextrakt

U = Urtikarielle Reaktion(nach 15 Minuten kontroll.)

1,2= 24 bzw. 48 Std.-Reaktion

Q_1 =Quotient

$$\frac{\text{Papeldurchmesser 1 γ}}{\text{Papeldurchmesser 0,2 γ}}$$

Q_2 =Quotient

$$\frac{\text{Papeldurchmesser 0,2 γ +Epidermisextrakt}}{\text{Papeldurchmesser 0,2 γ}}$$

Durchmesser der Papelreaktion in mm

Tabelle 4

Ergebnisse der epi- und intrakutanen Tests mit $NiSo_4$ ohne und mit Epidermisextrakt

Nr.	Name Geschlecht	Epikutan		Intrakutan											Kontrolle x)		
		$NiSo_4$ 2%		1 ɣ			0,2 ɣ				0,2 ɣ +E				Na Cl	E	
		1	2	0	1	2	0	1	2	Q_1	0	1	2	Q_2			
1	♀ Hausfr.K.	+	+	-	6	+	-	3	+	20	-	4	+	13	-	-	
2	♀ Hausfr.R.	+	++	-	8	+	-	3	+	27	-	6	+	20	-	-	
3	♀ Hausfr.J.	-	-	-	7	+	-	4	+	18	-	5	+	13	-	-	
4	♀ Hausfr.N.	+	+	-	7	+	-	-	-	(∞)	-	5	+	-	-	-	
5	♀ Stenok.W.	-	-	-	7	+	-	3	+	23	-	4	+	13	-	-	
6	♂ Bäcker E.	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
7	♀ Hausfr.R.	(+)	+	-	6	+	-	4	+	15	-	5	+	13	-	-	
8	♀ Hausfr.F.	-	-	-	7	+	-	4	+	18	-	5	+	13	-	-	
9	♀ Hausfr.G.	+	+	-	6	+	-	4	+	15	-	5	+	13	-	-	
10	♀ Sekretär. Sch.	+	++	-	8	+	-	4	+	20	-	6	+	15	-	-	
11	♀ Hausgeh.K.	+	++	-	8	+	-	4	+	20	-	5	+	13	-	-	
12	♀ Kontor.B	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
13	♀ Hausfr.B.	+	+	-	6	+	-	-	-	-	-	6	+	-	-	-	
14	♀ Hausfr.A.	+	+	-	6	+	-	-	-	-	-	5	+	-	-	-	
15	♀ StickerinK.	(+)	+	-	6	+	-	(+)	-	-	-	6	+	-	-	-	
16	♀ Näherin K.	+	+	-	6	+	-	(+)	-	-	-	6	+	-	-	-	

x) Für die Kontrollen gelten die Zeiten von 15 Minuten bis 48 Stunden.
Im Übrigen: Vergleich Tabelle 3

Nr.		Name	Epikutan				I.c.				Skarifikation						Kont.
Sk.T.	Tab.3		Cr_3		Cr_6		Cr_3 5%		Cr_6 1%		Cr_3 o,1%		Cr_6 o,1%		Cr_6 o,o5%		
			1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	
1	21	R.,Willi	-	(+)	++	++	+	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-
2	2o	I.,Paul	-	-	+	++	+	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-
3	16	C.,Valer.	-	(+)	++	++	+	+	+	+	(+)	-	+	+	+	+	-
4	19	Z.,Albert	-	(+)	++	++	+	+	+	+	(+)	+	+	+	+	+	-
5	17	H.,Doroth.	-	-	+	+	-	-	(+)	-	U-	-	-	-	-	-	-
6	23	S.,Willi	-	-	(+)	+	-	-	+	+	-	-	(+)	-	-	-	-

Tabelle 5

Ergebnisse der Skarifikationstests mit $CrCl_3$ und $K_2Cr_2O_7$

Graphische Darstellung der Tab. 3

• = Epicutan Cr_3 ○ = Epicutan Cr_6

▲ = Intracutan Cr_3 △ = Intracutan Cr_6

Abb. 1

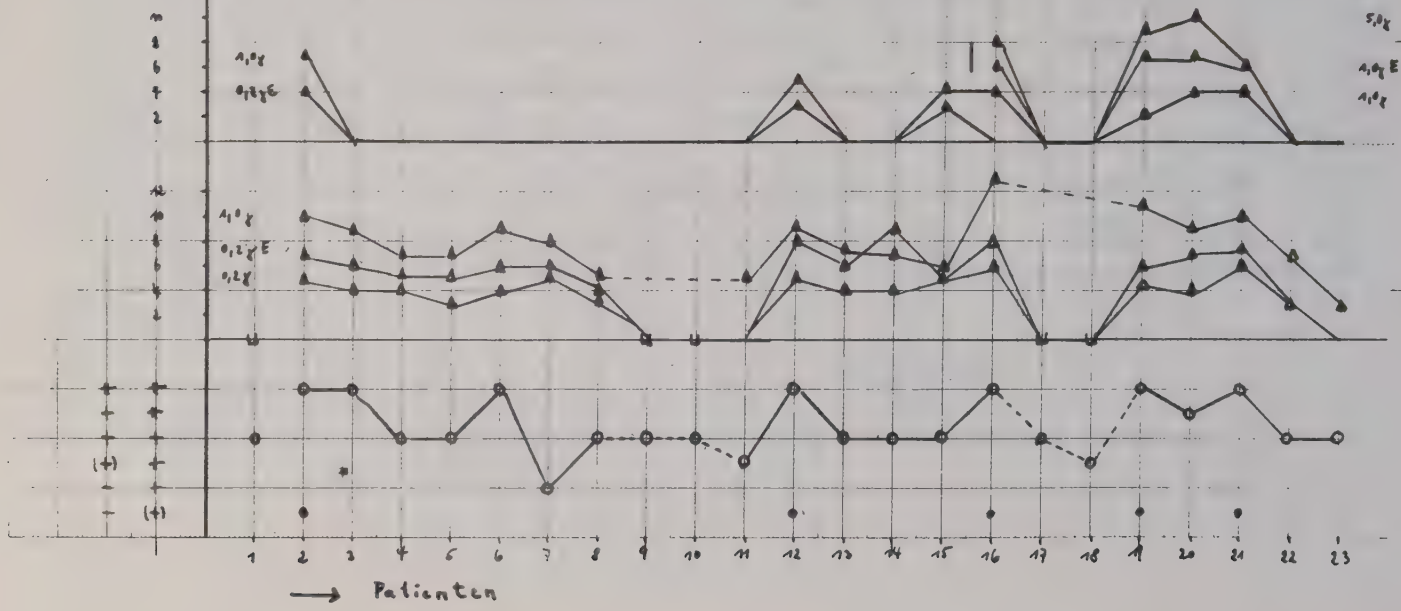
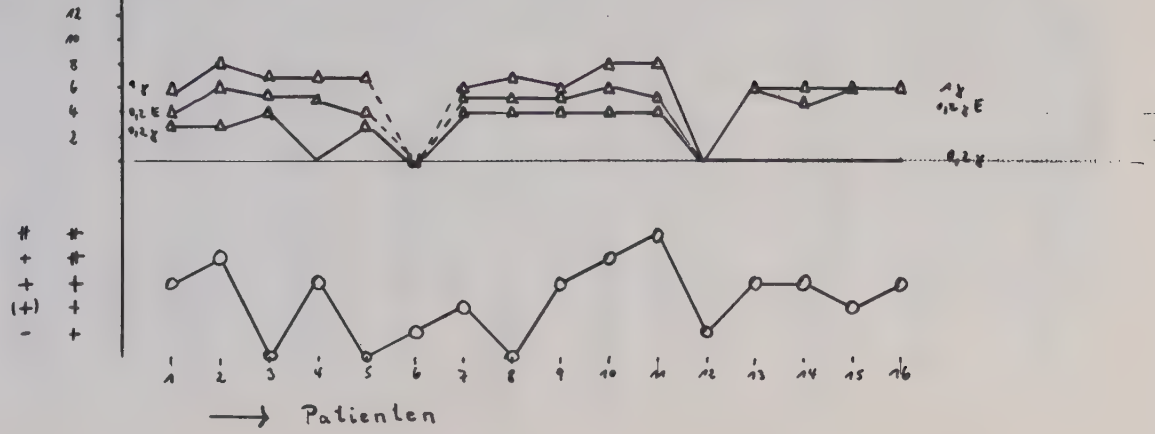


Abb. 2

Graphische Darstellung der Tab. 4

o : Epicutan $NiSO_4$ ● : Intracutan $NiSO_4$



Literatur

BAUMBERGER,SUNTZEFF u. COWDRY (44)	Methods for separation of epidermis and some physiologic and chemical properties of isolated epidermis. J.nat.Cancer Inst. 2,413(1942)
BEHRBOHM,P. (50)	Kontaktekzem durch Leder und Gerbstoffe 1.Symp.Dermatolog.internat. Prag 1960,290
BEHRBOHM,P. (46)	Zur Abgrenzung des endogenen Ekzems vom professionalen Kontaktekzem mit dermaler und epidermaler Sensibilisierung Acta allergolog.suppl.VII, 212,1960
BIJL van der,W.J.F. (58)	Studies of the technique of skin testing in allergy aus Zbl.lo7,224,1960
BOCKENDAHL,H. (24)	Chromnachweis und Chromgehalt gefärbter Kleiderstoffe Dermat.Wochenschrift 130,987, 1954
BONNEVIE,P. (2)	Ätiologie und Pathogenese der Ekzemkrankheiten Kopenhagen 1939 Leipzig:Joh.Ambrosius Barth
BRAUN-FALCO,O. (57)	Histochemie der Haut in Gottron-Schönfeld Dermatolog.und Venerol.I,1 Thieme Verlag 1961
BURCKHARDT,W. (21)	Die beruflichen Hautkrankheiten in Handb. Haut-u.Geschl.-Krkt. Ergänzungswerk Bd.II/1,396 Springer Verlag 1962
CALNAN,C.D. (28)	Nickel sensivity in womem Int.Arch.of All. Vol II,73, 1957
CARRIE,C. (26)	Praktischer Leitfaden der beruflichen Hautkrankheiten Stuttgart:Georg Thieme 1951
CHARPY,J. (16)	Le mécanisme physio-pathologique de l'eczéma IV.Coll.de la Filial marseillaise de la Soc.franç.de Dermatol.et de Syph. Marseille 19-21 oct. 1953
CIVATTE (18)	Zit.nach Miescher G. "Ekzem"
DARABOS,L. (37)	Beiträge zur Bichromat-Allergie.II.Die Modifizierung der Bichromat-Probe Der Hautarzt 11.Jhg.,4o8,1960

EPSTEIN,ST. (33) Contact Dermatitis Due to Nickel and Chromate A.M.A.Arch.of Dermat. Vol.73,236,1956

(34) Contact dermatitis from Neomycin due to dermal delayed(tuberkulin-type) sensivity Dermatologica:113,191, 1956

EPSTEIN,ST.;PINCUS,H. and HANSON,D. (32)Penicillin dermatitis based on tuberkulin-type sensivity Ann.Allergy 4:186,1946

EPSTEIN,W.L.and L.KLIGMAN (10)Transfer of Allergic Contact-type-Delayed sensivity in man Journ.of Invest.Dermat. Vol.28,291,1957

FISH,A.J.and S.O.FREEDMAN (56)Chemical groupings responsible for delayed type intra-dermal reaction to procaine Journ.of Invest.Dermat. Vol.42,235,1964

FREY,J.R. u.WENK,P. (8) Experimentelle Untersuchungen zur Pathogenese des Kontaktekzems Dermatologica Vol.112, 265,1956

GANS,O.u.G.K.STEIGLEDER (3) Histologie der Hautkrankheiten 2.Auflage Springer Verlag,Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957

GRIMMER,H.u.H.W.SPIER (13)Histologische Verifizierung der passiven Übertragbarkeit des tierexperimentellen Kontaktekzems Hautarzt 12.Jhg.H.7, 300.1961

GRONEMEYER,W. (20)Kritische Stellungnahme zu den diagnostischen Methoden bei allergischen Krankheiten aus Zbl.107,103,1960

(14)Zit.nach HANSEN Allergie,224 ,1957 Georg Thieme Stuttgart

HALTER,K.u.P.SCHÄFER (19)Vulgäres Ekzem Gottron-Schönfeld 1959

HAXTHAUSEN,H. (7) The pathogenesis of allergic eczeme elucidated by transplantation experiment on identical twins Act.Dermat.venerol.23,438, 1943

(54)Zusammenfassung:Allergy in diseases of the skin;in Progress in Allergy Vol.II Karger,167,1949

HERCUS,C.F.u.H.D.PURVES (31)(Lancet 1935,I,985) Washington XII.Internat. Dermat.Congr.1962 zit.nach MARCUSSEN

JADASSOHN,W. (42)Die Bedeutung der immunbiologischen Hauttests für den Dermatologen Dermat.u.Venerol.3.Bd.,16 1960

LANDSTEINER,K.u. M.W.CHASE (11)Experiments on transfer of cutaneous sensitivity to simple compounds Proc.Soc.Exper.Biol.u.Med. 49,688,1942

MACHER,E. (15)Die Reaktion der regionären Lymphknoten beim tierexperimentellen allergischen Kontaktekzem Hautarzt,13,126,1962

MALKINSON,F.D.u. St.ROTMANN (55)Percutaneous absorption Handbuch der Haut-u.Geschl-Krankh.von J.JADASSOHN E-Werk,Bd.I-3,91-156

MALI,J.W.H.; W.J.van COTEN; F.C.J.van NEER u. D.SPRUIT (48)Quantitative aspects of chromiun-sensivity Act.Derm.venerol.44,44, 1964

MALI,J.W.H.;W.J.van KOOTEN; u.F.C.J.van NEER (39)Some aspect of the behavior of chromium compounds in the skin Journ.Invest.Dermat.41, 111,1963

MARCUSSEN,P.V. (40)Intradermal tests using cobalt chlorid Acta Dermato-Venerol.Vol43 472,1963

(36)Comparison of intradermal test and patch test using nickel sulfat and formaldehyde Journ.Invest.Dermat.40, 263,1963

MARSON,G.B.u. F.GALLA
(38)Vergleichendes Studium der Hautreaktivität auf intrakutane Injektion von Kaliumbichromat bei Zementekzematikern vor und nach Cortisonbehandlung Minerva dermat.(Torino) 32,442,1957

MENEGHINI,C.L.et F.GIANOTTI
(35)Etudes sur l'allergie au chrome observée chez des sujets atteints d'eczéma du au ciment.Problémes de la pathogeńie de l'eczéma Arch.Mal.prof.16,Nr.4 1955

MIESCHER,G.
(4) Beiträge zur Ekzemfrage Arch.derm.Syph.(Berlin) 173,117,1935

(9) Chronizität beimEkzem Zschr.Haut-Geschl.Krkh. Bd.26,177.1959

(1) Ekzem,Histopathologie, Morphologie,Nosologie in Hadb.Haut-Geschl-Krkh. Ergänzungswerk Bd.II/1 S.1-112,Springer 1962

MIESCHER,G.; H.P.AMREIN u. M.LEDER
(25)Chromatüberempfindlichkeit und Zementekzem Dermatologica 110,266, 1955

MONTAGNA,W.and W.C.LOBITZ jr.
(58)The Epidermis Monographie: Academic Press 1964

NØRGAARD,O.
(52)Investigation with radioactive Ni-57 into the resorption of nickel in normal and in nickel-hypersensitive persons Acta Derm.venerol.35,111, 1955

(53)Investigation with radioactive nickel,cobalt and sodium on the resorption through the skin of rabbits,guinea pigs and man Acta Derm.venerol.37,440, 1957

PLUM,C.M.;L.HERMANSEN u.J.PETERSEN
(45)Bestimmung kleinster Eiweißmengen mit Amidoschwarz in Medizinische Chemie Herausg.Hinsberg u.Lang, 3.Aufl.Verlag Urban u. Schwarzenberg 1957

REMY,H. (22)Lehrbuch der anorganischen Chemie Bd.II,11.Aufl.,Akademische Verlagsgesellsch. Geest u. Portig K-G, Leipzig 1961

SAMITZ,M.H.u. S.KATZ (47)Preliminary studies on the reduction and binding of chromium with skin Arch.of Dermat.88,816,1963

SAMITZ,M.H.u. H.POMERANTZ (29)Studies of the affects on the skin of nickel and chromium salts A.M.A.Arch.industr.Hlth. 18,473,1958

SCHULZ,K.H. (27)Berufsdermatosen in Dermatologie und Venerologie,Herausg.H.A.GOTTRON u.W.SCHÖNFELD Bd.V/1,S.574 Georg Thieme 1963

SCHWARZ,E.u. H.W.SPIER (5) Die percutane Resorption von 3-und 6-wertigem Chrom (Cr 51) Arch.klin.u.exper.Dermat. 210,202,1960

SKOG,E. (12)Experimentel studies on hypersensitivity to 2,4-dinitrochlorobenzene I. Passive transfer of hypersensitivity to 2,4-dinitrochlorbenzene Act.Derm.venerol.35,93, 1955

SPIER,H.W.u. BEIERSDORFF (30) nicht veröffentlicht

SPIER,H.W.;R.NATZEL u.G.PASCHER (23)Das Chromatekzem mit besonderer Berücksichtigung der ätiologischen Bedeutung des Spurenchromats Arch.f.Gewerbepathol.14, 373,1956

SPIER,H.W.u. I.SIXT (43)Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausfalles der Ekzemläppchenproben von der Hornschichtdicke Hautarzt 6,152,1955

UDY,M.H. (49)Chromium Vol.I Chemistry of Chromium and its compounds Reinhold Publishing Corp; New York;Chapman and Hall Ltd. London 1956

UNNA,P.G. (17)Histopathologie der Hautkrankheiten im Lehrbuch der spez. pathologischen Anatomie von J.ORTH,Erg.-Bd.II, Berlin;Aug.Hirschwald 1894

WAHLBERG,I.E. u.E.SKOG (6) Percutaneous absorption of Sodium chromate(Cr 53) in the guinea pig Act.Dermat.Venerol.43, 102,1963

ZELGER,J. (51)Zur Klinik und Pathogenese des Chromatekzems Arch.klin.u.exper.Dermat. 218,499,1964

ZINA,G. (41)Cromoreattività cutanea e dermatosi professionali.Ricerche chiniche e sperementali Minerva dermat.(Torino) 31,305,1956

Herrn Professor Dr.med.Hans Wolfgang Spier
danke ich für die Überlassung des Themas,
die freundliche Unterstützung und die wertvollen Ratschläge im Verlauf der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr.med.Harry Dorn
für seine Anregungen während meiner praktischen Arbeit im Testlabor der Klinik.

Lebenslauf

Am 14.Mai 1931 wurde ich als Tochter des Dipl.agr.col. Wolfram Tost und seiner Ehefrau Dorothea in Berlin geboren.Nach den Grundschuljahren besuchte ich ab 1941 die Oberschulen in Berlin,Weimar und Leipzig.1949 bestand ich an der Max-Klinger-Schule zu Leipzig die Reifeprüfung.Anschließend kehrte ich nach Berlin zurück und arbeitete 3 Jahre als zahnärztliche Helferin.1952 bekam ich die Zulassung zum zahnärztlichen Studium an der Freien Universität Berlin.Das Physikum bestand ich 1954,und am 1o.12.1957 legte ich die zahnärztliche Prüfung ab.Von 1958 bis 1962 war ich als Assistentin tätig. Inzwischen hatte ich geheiratet und bekam im Frühjahr 1962 die zahnärztliche Kassenzulassung.Seit 1.April 1962 bin ich in eigener Praxis tätig.